

## Condições de estabilidade para preparações magistrais contendo clorexidina

### Resumo

O enxaguatório bucal contendo clorexidina é uma solução e tem como finalidade complementar a higiene bucal. É considerada padrão para análise da efetividade antimicrobiana em comparação com outros agentes químicos em odontologia. A clorexidina utilizada em baixas concentrações possui efeito bacteriostático e em altas bactericida. O enxaguatório bucal constituído por clorexidina apresenta alguns efeitos colaterais, entre eles o escurecimento dos dentes, língua e das restaurações, ardência bucal e mudanças no paladar e para reverter o processo, há necessidade da interrupção do tratamento. Existem vários os fatores que podem interferir na estabilidade da clorexidina, entre eles pH, luz, presença de substâncias com caráter aniônico na composição e acondicionamento em recipientes inadequados. Sua substantividade prolongada responde por sua eficácia, tendo em vista que pode ficar retida na cavidade bucal por até 12 horas. A clorexidina tem sido considerada um agente antimicrobiano de extrema importância por apresentar muitas vantagens, dentre elas atoxicidade e segurança além de apresentar propriedades fungicida, algicida e virucida. O prazo de validade de uma preparação magistral contendo clorexidina pode ser estimado em aproximadamente seis meses, desde que respeitadas todas as condições de estabilidade da substância ativa, dentre as quais se destacam o pH do produto final que deve estar entre 5,5 e 7,0, evitando-se incompatibilidades químicas com outros componentes da solução, bem como o acondicionamento em frascos plásticos âmbar do tipo PET. Por fim, sugere-se que soluções magistrais de clorexidina podem ser efetivas em tratamentos de doenças periodontais, desde que respeitadas as condições de estabilidade, acondicionamento e armazenamento.

**Palavras-chave:** clorexidina, estabilidade, anti-sépticos bucais.

### Stability conditions for extemporaneous preparations containing chlorhexidine

### Abstract

The mouthwash containing chlorhexidine (CHX) is a solution and aims to complement the oral hygiene. It is considered standard for judging of antimicrobial effectiveness compared to other chemical agents in dentistry. CHX used in low concentrations it has a bacteriostatic and bactericidal high. The mouthwash consisting of CHX has some side effects, including blackening of the teeth, tongue and resets, burning mouth and changes in taste and to reverse the process, no need of stopping treatment. There are several factors that may interfere with the stability of CHX, including pH, light, and presence of substances with anionic character in the composition and packing in containers inadequate. His prolonged substantivity accounts for their effectiveness, with a view that can be retained in the oral cavity for up to 12 hours. CHX has been considered an antimicrobial agent is extremely important to present many advantages, among them non-toxic and safety in addition to presenting properties fungicide, algicide and virucidal. The validity of a extemporaneous preparation containing CHX may be estimated at about six months, provided that all the conditions of stability of the active substance, among which stand out the pH of the final product should be between 5.5 and 7.0 avoiding chemical incompatibilities with other components of the solution, and the packing in plastic amber PET. Finally, it is suggested that extemporaneous solutions containing CHX can be effective in treating periodontal diseases, since the conditions for stability, packaging and storage.

**Key words:** chlorhexidine, stability, mouthwashes.

## Introdução

De acordo com Appel e Reus (2005), o enxaguatório bucal apresenta-se como uma solução e tem como finalidade complementar a higiene bucal realizada com a escova dentes e o dentífrico. Este tipo de forma farmacêutica pode apresentar componentes antimicrobianos em sua composição, o que implica na diminuição da formação do biofilme microbiano dentário (SEMENOFF et al., 2008)

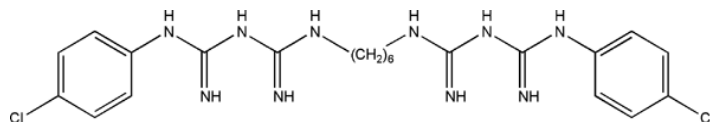
A clorexidina tem sido utilizada como substância ativa por mais de três décadas e atualmente é considerada padrão para análise da efetividade antimicrobiana, em comparação com outros agentes químicos em odontologia, isto devido a sua capacidade de evitar a formação do biofilme dental, que é a formação de placa bacteriana, constituída por micro-organismos, firmemente aderida aos dentes, cálculos e outras superfícies da cavidade bucal, e na maioria das vezes se desenvolve sobre a película adquirida, que nada mais é que o biofilme. A remoção desta placa é importante na prevenção e controle de doença periodontal, tendo em vista que os enxaguatórios bucais atingem locais difíceis onde métodos mecânicos não têm acesso. (APPEL; REUS, 2005; VON BLUCHER, 2007)

Mais importante que a remoção da placa bacteriana é a prevenção do seu aparecimento através de higiene bucal adequada e dieta com baixa ingestão de alimentos cariogênicos, além de secreção salivar mantida dentro de valores fisiológicos, pois podem gerar processos infecto-inflamatórios que devem ser tratados com muita atenção, afinal no periodonto pode surgir um quadro de gengivite acompanhada de periodontite ou não, que comumente tem relação com várias doenças, dentre elas, doenças cardiovasculares e diabetes (VON BLUCHER, 2007).

Diante disso, a principal vantagem do uso da clorexidina é o amplo espectro antimicrobiano (microrganismos gram-positivos e gram-

negativos), que apresenta também, efetividade prolongada e contínua, mesmo na presença de fluidos corporais (APPEL; REUS, 2005; FERREIRA, 2008).

A clorexidina é classificada como agente antimicrobiano de amplo espectro de ação, cuja classificação química é de um bisbiguanida catiônica, que possui dois anéis de 4-clorofenol e dois grupos bisbiguanidas que estão simetricamente ligados a cadeia hexametilênica, conferindo a estrutura propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas conforme mostra a Figura 1 (APPEL; REUS, 2005; WELLER, 2005).



**Figura 1.** Estrutura química da clorexidina. Modificado de Weller (2005).

A propósito, o seu mecanismo de ação consiste na interação entre a molécula catiônica (positiva) da clorexidina com a bactéria, que possui parede celular aniônica (negativa), sensibilizando a membrana bacteriana e permitindo a entrada da clorexidina no meio intracelular, desta forma o equilíbrio osmótico é desestabilizado, impedindo a reparação da membrana bacteriana levando a morte da mesma (APPEL; REUS, 2005; VON BLUCHER, 2007; NEOBRAX).

Vale mencionar que a clorexidina utilizada em baixas concentrações possui efeito bacteriostático e em altas bactericida. O seu efeito bacteriostático se deve a propriedade de ser adsorvida sobre o esmalte dos dentes, proteínas salivares, placa e macromoléculas das superfícies orais, onde a substância ativa é gradualmente liberada e a concentração na boca é constante criando um meio bacteriostático por um período prolongado, prevenindo as infecções

relacionadas à cavidade bucal (VON BLUCHER, 2007).

Os dois agentes mais comuns relacionados com o periodonto doente são o *Staphylococcus aureus*, pertencente ao grupo dos cocos Gram positivos e o *Pseudomonas aeruginosa*, bacilo Gram negativo. Vale ressaltar que o primeiro pode ser responsabilizado por abscessos cutâneos, infecções de feridas, osteomielite, miosite tropical, endocardite, pneumonia e septicemia (TRABULSI et al., 2005), ao passo que o segundo é responsável por septicemia, meningite, abscesso cerebral e endocardite, entre outras infecções relacionadas a queimaduras ou cirurgias (LINCOPAN; TRABULSI, 2005; SEMENOFF et al., 2008)

Além disto, os sais de clorexidina (acetato, cloridrato e gluconato de clorexidina) são efetivos contra vírus lipofílicos tais como adenovírus, vírus do herpes e vírus da influenza (WELLER, 2005). Como todo medicamento, o enxaguatório bucal constituído por clorexidina pode apresentar alguns efeitos colaterais, como escurecimento dos dentes, língua e das restaurações, ardência bucal e mudanças no paladar e para reverter o processo, há necessidade da interrupção do tratamento (APPEL; REUS, 2005).

A concentração de clorexidina usual em enxaguatórios bucais esta compreendida entre 0,12% a 0,2%. Porém, devem ser utilizados com cautela, uma vez que a atividade bactericida e bacteriostática tem efeito sobre as bactérias patogênicas e não patogênicas, destruindo-as ao mesmo tempo, o que causa desequilíbrio na flora bucal (APPEL; REUS, 2005).

Paralelamente, é importante salientar que qualquer preparação contendo uma substância ativa ou mais deve apresentar estabilidade, quesito definido como a capacidade do produto de manter, dentro dos limites especificados, e por todo o período de estocagem e uso, as mesmas

propriedades e características que possuía no momento de sua fabricação (VADAS, 2004). Entretanto, são vários os fatores que podem interferir na estabilidade de preparações contendo clorexidina, entre eles pH, luz, presença de substâncias com caráter aniônico na composição e acondicionamento em recipientes inadequados (WELLER, 2005).

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho é apresentar uma breve revisão de literatura sobre o uso de clorexidina no controle de doenças periodontais, enfocando as condições de estabilidade de preparações magistrais (enxaguatórios bucais e xampus para uso veterinário) contendo este tipo de antimicrobiano.

## Desenvolvimento

Segundo Appel e Reus, (2005), em estudos clínicos realizados em curto prazo e depois em longo prazo foram obtidos bons resultados com o uso da clorexidina. Foram observados redução do índice de placas, de gengivite e de sangramento gengival, no prazo de seis meses entre crianças em idade escolar e, no prazo de dois anos entre profissionais da área da saúde.

Foram obtidos também bons resultados em relação aos parâmetros médicos quanto à contagem sanguínea, análise urinária e taxa de sedimentação que não foram afetados pelo uso prolongado, isto torna o produto indicado para grupos de pacientes com menor resistência ao acúmulo de placa bacteriana, incluindo aqueles com condições sistêmicas, com comprometimento físico ou mental e ainda aos suscetíveis a doença periodontal (VON BLUCHER, 2007).

Sabe-se também que as aplicações efetuadas através de bochechos, com soluções de 0,12% a 0,2%, durante um minuto, duas vezes ao dia, com 15 mL, tem sido suficiente para

prevenir a formação de placas e gengivites, porém não trata doenças periodontais já estabelecidas, além de modificar a sensação gustativa (BATISTUZZO et al., 2006; VON BLUCHER, 2007).

Na verdade, a principal característica da eficácia da clorexidina se deve a sua substantividade prolongada e contínua, mesmo na presença de sangue e demais fluidos corporais, tendo em vista que pode ficar retida na cavidade bucal por até 12 horas (VON BLUCHER, 2007; SEMENOFF et al., 2008).

Segundo Von Blucher (2007), estudos demonstram que em cada bochecho feito, 3% da clorexidina é deglutida, 67% é expectorada e 30% fica retida ou adsorvida a película adquirida, às proteínas salivares e a mucosa bucal. Após o bochecho a quantidade retida na boca é constantemente deslocada de seus sítios de ligação pelos íons cálcio presentes na saliva.

Os mecanismos de adsorção e liberação gradual, testados *in vitro* e *in vivo* com clorexidina marcada radioativamente, demonstraram que a liberação de moléculas aderidas às proteínas salivares na forma ativa pode diminuir na cavidade bucal entre 8 a 12 horas após a absorção inicial, podendo ainda ser detectadas concentrações reduzidas após 24 horas, prevenindo assim a formação da placa dental. Entretanto, existe divergência quanto à propriedade de retenção da clorexidina, pois alguns pesquisadores entendem que a propriedade foi comprovada e atribuem isso à sua afinidade com os grupos sulfatos livres, radicais fosfatados e ácidos iguais aqueles encontrados na placa, lesões cariosas, películas e paredes celulares bacterianas e, ainda que essa retenção dependa da concentração e do tempo, ela é independente da temperatura ou do pH da solução (VON BLUCHER, 2007).

Outros grupos de pesquisadores demonstram através de experimentos que pode

ocorrer uma redução de retenção de clorexidina em pH ácido, pela união da molécula catiônica (clorexidina) aos grupos aniônicos na cavidade bucal. Isto pode ser atribuído ao fato de que a quantidade de clorexidina adsorvida aumenta proporcionalmente ao aumento do pH (VON BLUCHER, 2007).

## Discussão

Atualmente, a clorexidina tem sido considerada um agente antimicrobiano de extrema importância por apresentar muitas vantagens, dentre elas atoxicidade, não corrosiva, extremamente eficaz e segura, pois não é absorvida pelo organismo e também por apresentar outras propriedades tais como: fungicida, algicida e virucida. Isto tem levado vários periodontistas a prescreverem a preparação magistral de clorexidina em solução a 0,12% p/V (NEOBRAx, 2009).

Para Appel e Reus (2005), em preparações magistrais contendo clorexidina deve-se observar a diluição da matéria-prima utilizada, uma vez que o princípio ativo disponibilizado no mercado é a solução de digluconato de clorexidina na concentração entre 19 e 21%, necessitando corrigir a quantidade a ser adicionada para compensar o teor de substância ativa. Neste sentido, o fator a ser aplicado é facilmente encontrado dividindo-se o número 100 pela concentração declarada no certificado de análise (laudo) da matéria-prima emitido pelo fornecedor. Por exemplo, considerando que o digluconato de clorexidina se apresenta a 20% em média, o fator de correção a ser aplicado é igual a 5, no entanto isto deve ser observado a cada lote adquirido (APPEL; REUS, 2005).

Em preparações contendo digluconato de clorexidina os adjuvantes devem ser compatíveis com o caráter catiônico desta matéria-prima. Sendo, portanto incompatível com substâncias

aniônicas tais como tensoativos aniônicos (lauril sulfato de sódio), e agentes suspensores tais como alginatos e goma tragacanto, além de ser inativada parcialmente por lecitina e polissorbatos (Tween 80). Outras incompatibilidades envolvem boratos, bicarbonatos, carbonatos, cloretos, citratos, nitratos, fosfatos e sulfatos, formando sais pouco solúveis. Altas concentrações de eletrólitos, acácia, carboximetilcelulose sódica (CMC), amido, sulfato de cobre, verde brilhante, cloranfenicol, fluoresceína sódica, formol, nitrato de prata e sulfato de zinco (CAVALCANTI, 2006; FERREIRA, 2008).

O uso de edulcorante e flavorizante é imprescindível, em razão de seu paladar amargo. É válido comentar que não deve ser utilizada a sacarina como edulcorante, pois a mesma interage com a clorexidina formando um sal insolúvel, resultante da interação de cargas positivas da clorexidina com o grupo sulfonil da sacarina, inibindo o seu efeito antimicrobiano, sendo neste caso sugerido o uso do aspartame ou esteviosídeo (CAVALCANTI, 2006; APPEL; REUS, 2005; FERREIRA, 2008).

Em paralelo, o pH de estabilidade do produto final deve estar compreendido entre 5,5 e 7,0; pois em pH alcalino a atividade antimicrobiana é reduzida, uma vez que acima do pH 8,0 a clorexidina pode precipitar (WELLER, 2005).

Para a garantia das características adequadas de conservação e armazenamento, é necessário atentar ao fato da clorexidina interagir com o vidro, promovendo sua precipitação, motivo pelo qual deve ser armazenada em frascos plásticos do tipo PVC ou PET, na cor âmbar, para se manter protegida da luz, pois sofre fotodegradação, além da recomendação para conservação do produto a temperatura ambiente (FERREIRA, 2008; CAVALCANTI, 2006).

Vale comentar que uma medida preventiva contra contaminação por espécies de *Pseudomonas* resistentes à clorexidina pode ser realizada pela adição de etanol 7% p/V ou de isopropanol 4% p/V (WELLER, 2005).

Pode-se sugerir, portanto que o prazo de validade de uma preparação magistral contendo clorexidina seja de aproximadamente seis meses, desde que respeitadas todas as condições de estabilidade da substância ativa (FERREIRA, 2008).

Em conclusão, pode-se dizer que soluções de clorexidina preparadas magistralmente podem ser efetivas em tratamentos de doenças periodontais, desde que respeitadas todas as condições de estabilidade, acondicionamento e armazenamento.

## Referências

- Appel G, Reus M. Formulações aplicadas a odontologia. 2.ed. São Paulo: RCN; 2005. p.139-172.
- Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário médico farmacêutico. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks; 2006.
- Cavalcanti LC. Incompatibilidades farmacotécnicas na farmácia magistral. São Paulo: Phamabooks; 2006.
- Ferreira AO. Guia prático da Farmacia Magistral. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks; 2008.
- Lincopan N, Trabulsi LR. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Trabulsi LR, Alterthum F, Martinez MB, Campos LC, Gompertz OF, Rácz ML. Microbiologia. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Neobrax. Clorexidina: relatório técnico. São Paulo: Neobrax, [documento eletrônico] [199-] [citado em 2009 Jun. 10]. Disponível em: [www.neobrax.com.br](http://www.neobrax.com.br).
- Semenoff TADV, Semenoff-Segundo A, Biasoli ER. Efetividade antimicrobiana in vitro de

enxaguatórios bucais frente aos microorganismos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Odonto Ciencia* 2008; 23(4):351-354.

Trabulsi LR, Teixeira LM, Bueris V. *Staphylococcus aureus*. In: Trabulsi LR, Alterthum F, Martinez MB, Campos LC, Gompertz OF, Rácz ML. *Microbiologia*. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 2005.

Vadas EB. Estabilidade de produtos farmacêuticos. In: Gennaro, AR. *Remington: a ciência e a prática da farmácia*. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Von Blucher AG. Dispositivos para liberação lenta de clorexidina para prevenção de periimplantite [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Militar de Engenharia; 2007.

Weller PJ. Chlorhexidine. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Owen, SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5.ed. London: Pharmaceutical Press, 2005. 850p.